

Paulina Linkowska, Magdalena Radomska, Adrian Stefański, Hanna Jasiel-Wojculewicz  
 Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

# Cukrzyca u chorej z zespołem Laron

## — opis przypadku

A patient with Laron syndrome and diabetes: case study

### STRESZCZENIE

Zespół Laron jest rzadkim schorzeniem genetycznym, charakteryzującym się niskorosłością, typowym wyglądem twarzy oraz otyłością brzuszną. U podłoża tego zaburzenia leży oporność receptora hormonu wzrostu na hormon wzrostu, co skutkuje niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1). W populacji chorych z zespołem Laron opisuje się rzadsze występowanie nowotworów złośliwych oraz cukrzycy, prawdopodobnie związane z niedoborem IGF1. Ewentualne występowanie zaburzeń węglowodanowych jest spowodowane narastającą z wiekiem chorych insulinoopornością.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 20-letniej kobiety z zespołem Laron oraz cukrzycą, u której obserwowano całkowity niedobór insuliny. Pacjentka została przyjęta do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii z powodu znacznych wahań glikemii: od 1,67 mmol/l do około 55,5 mmol/l. W trakcie pobytu w klinice zmodyfikowano insulinoterapię oraz ze względu na wysoce prawdopodobną komponentę insulinooporności włączono metforminę, uzyskując poprawę kontroli glikemii. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 6: 219–222)

**Słowa kluczowe:** zespół Laron, cukrzyca, insulinooporność

Adres do korespondencji:

lek. Paulina Linkowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii,

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

e-mail: paulinek7@wp.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 6, 219–222

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 27.11.2012

Przyjęto do druku: 28.01.2013

### ABSTRACT

Laron syndrome is a rare genetic disease, characterised by dwarfism, typical facial features and central obesity. In the basis of pathomechanism lies resistance of growth hormone receptor which leads to insufficiency of IGF 1 (IGF 1, insulin like growth factor 1). Within the population of patients with Laron syndrome, it has been observed that they are less likely to develop malignant tumour and diabetes mellitus. It is probably caused by IGF1 insufficiency. If some patients develop diabetes mellitus, it is caused by insulin resistance growing with age.

In this report a case of 20 year old female with Laron syndrome and diabetes is presented. The patient developed absolute insulin insufficiency. Patient was admitted because of uncontrolled diabetes with glucose levels ranging from 30 mg/dl (1.67 mmol/l) to about 1000 mg/dl (55.5 mmol/l). During the hospitalisation the patient's insulin therapy has been modified. Due to highly probable insulin resistance compound, it has been decided to start the treatment with metformin, aiming to gain better glucose control. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 6: 219–222)

**Key words:** Laron syndrome, diabetes, insulinresistance

Zespół Laron (ZL) — zwany też karłowatością Laron, zespołem niewrażliwości na hormon wzrostu — jest rzadkim schorzeniem genetycznym, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Po raz pierwszy opisał go w 1966 roku izraelski endokrynolog dziecięcy Zvi Laron, który od 1958 roku zajmował się rodzeństwem pochodzenia żydowskiego z niskorosłością. Do tej pory na świecie opisano około 500 przypadków pacjentów

z tym zespołem. Najczęściej występuje on w okolicach Morza Śródziemnego oraz Ekwadoru, największą kohercję pacjentów opisano w Izraelu.

Badania nad tym zespołem rozpoczęto pod koniec lat pięćdziesiątych XX wieku, gdy do Larony zgłosiła się kobieta pochodzenia żydowskiego z trójką dzieci obciążonych niedoborem wzrostu — najmłodsze dziecko było w wieku niemowlęcym, pozostałe miały 1,5 oraz 3,5 roku. Dzieci te, oprócz niskorosłością, charakteryzowały się również otyłością centralną oraz występowaniem ciężkich hipoglikemii [1, 2].

W kolejnych latach grupa pacjentów z podobnym fenotypem stale się zwiększała, a dzięki postępowi medycyny z czasem stało się możliwe oznaczenie stężenia hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*). Wbrew temu, czego spodziewano się u pacjentów z niedoborem wzrostu, okazało się, że w tej grupie chorych stężenie GH było bardzo wysokie. Z czasem dowiedziano występowania oporności receptora hormonu wzrostu (GhR, *growth hormone receptor*) na hormon wzrostu — w związku z tym nie może on stymulować produkcji insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1, *insulin like growth factor 1*) przez wątrobę. W wyniku tego stężenie osoczowego IGF1 jest bardzo niskie lub nieoznaczalne [2].

W diagnostyce, oprócz przesiewowego badania stężenia hormonu wzrostu, oznacza się stężenie IGF1 oraz wykonuje test stymulacji. Polega on na podawaniu przez 4 lub 7 dni choremu GH oraz oznaczeniu IGF1 przed rozpoczęciem testu oraz po jego zakończeniu. Brak przyrostu stężenia IGF1 potwierdza występowanie tego zespołu u pacjenta [3, 4].

Rytm dobowy wydzielania hormonu wzrostu u pacjentów z zespołem Larony jest zachowany, a także jego wydzielanie po stymulacji na przykład hipoglikemią. Natomiast po podaniu egzogenego IGF1, steroidów oraz somatostatyny wydzielanie GH zostaje zahamowane [1].

Chorzy z zespołem Larony charakteryzują się niskim wzrostem (kobiety mają średnio 95–125 cm wzrostu, mężczyźni — 106–142 cm). Ponadto występują u nich charakterystyczne cechy fenotypowe, takie jak wystające czoło, siodełkowaty nos, niedorozwinięta zuchwa, otyłość centralna, a u płci męskiej niedorozwój narządów płciowych. Rozwój intelektualny może być prawidłowy, ale zdarzają się również przypadki ciężkiego upośledzenia umysłowego. Płodność w zespole Larony jest zachowana [1].

U chorych tych prawie zawsze występuje otyłość typu brzuszego mimo braku spożywania nadmiernych ilości pokarmu. U małych dzieci oraz młodych dorosłych obserwuje się częste hipoglikemie z zaburzeniami kontrregulacji wydzielania insuliny, które ustępują z wiekiem. Stężenie insuliny w surowicy jest wysokie,

a z wiekiem narasta insulinooporność. Ponadto w tej grupie chorych często stwierdza się hiperlipidemię oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) z podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych [5].

W literaturze można znaleźć artykuły opisujące ochronne działanie tego schorzenia na występowanie nowotworów (opisywano nadekspresję IGF1 lub jego receptora w komórkach nowotworowych — dlatego niedobór IGF być może jest czynnikiem ochronnym). Ponadto stwierdza się rzadsze występowanie cukrzycy w tej grupie chorych prawdopodobnie wynikające z niedoboru IGF1. Jednakże zdarzają się pacjenci, u których rozpoznano cukrzycę, głównie w mechanizmie insulinooporności [3].

W leczeniu tego zespołu stosuje się egzogeny IGF1 — mekaserminę (Increlex) [6]. Po raz pierwszy zsyntetyzowano go w 1986 roku. Preparat ten podaje się podskórnie. Trwają badania nad możliwością łączenia w terapii IGF1 z rekombinowanym GH w celu uniknięcia hipoglikemii w czasie leczenia [2].

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 20 lat z rozpoznaniem w 2. roku życia zespołem Larony przyjęto do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii 5 czerwca 2012 roku z powodu złego wyrównania metabolicznego w przebiegu cukrzycy. Ambulatoryjnie stwierdzano duże wahania glikemii od 30 mg/dl (1,67 mmol/l) do 1000 mg/dl (55,5 mmol/l), bez biochemicznych cech kwasicy ketonowej. W pomiarach przygodnych pacjentka wielokrotnie stwierdzała bardzo niskie wartości glikemii, jednak nigdy nie odczuwała charakterystycznych objawów subiektywnych.

W przeszłości pacjentka była dwukrotnie hospitalizowana z powodu cukrzycy. Po raz pierwszy w 2010 roku — wówczas postawiono diagnozę choroby. Przed przyjęciem występowały u niej typowe objawy: polidypsja i poliuria narastające przez około 6 miesięcy, bez utraty masy ciała; glikemia przy przyjęciu wynosiła 518 mg/dl (28,78 mmol/l). Ze względu na niskie stężenie C-peptydu oraz brak wzrostu stężenia C-peptydu w teście z glukagonem (C-peptyd wynosił 0,2 ng/ml na czczo, po stymulacji — 0,2 ng/ml) u chorej zastosowano insulinoterapię w schemacie intensywnym. Ponadto oznaczono stężenie przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anti-GAD, *anti-glutamic acid decarboxylase antibodies*), które był w normie.

Powodem kolejnego pobytu w szpitalu (w 2011 r.) było złe wyrównanie cukrzycy — wartość glikemii przy przyjęciu wynosiła 1100 mg/dl (61,05 mmol/l), bez kwasicy ketonowej, w badaniu ogólnym moczu stwier-

dzono ślad ciał ketonowych. Wyrównano zaburzenia wodno-elektrolitowe, zastosowano insulinę dożylnie, a następnie podskórną, uzyskując redukcję glikemii. Po wypisie ze szpitala utrzymano dotychczasowe leczenie insuliną w schemacie baza–bolus.

Schemat insulinoterapii stosowany przez pacjentkę przed przyjęciem do Kliniki opierał się na insulinie detemir 6 j. rano i 6 j. wieczorem oraz analogu szybko działającym 6–8 j. do głównych posiłków, dobową dawkę insuliny 30–36 j. (0,8–0,95 j./kg). Pacjentka nie stosowała diety cukrzycowej, sporadycznie liczyła wymienniki węglowodanowe.

Ponadto w wywiadzie stwierdzono hepatomegalię z podwyższonymi wartościami enzymów w profilu wątrobowym, a w badaniu USG jamy brzusznej z grudnia 2011 roku wątroba była nieznacznie powiększona z cechami stłuszczenia.

Z powodu zespołu Larona chora do 17. roku życia była leczona ludzkim rekombinowanym IGF-1 (*rhIGF-1, recombinant human insuline-like growth factor 1*). W trakcie tej terapii stwierdzano kilkakrotnie podwyższone wartości glikemii — pacjentce zalecono przestrzeganie diety ubogowęglowodanowej. Cukrzycę rozpoznano dopiero rok po zakończeniu leczenia.

Przy przyjęciu do Kliniki chora w stanie ogólnym dobrym, ciśnienie tętnicze wynosiło 120/75 mm Hg, ASM — 80/min, osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy był prawidłowy, palpacyjnie brzuch miękki, niebolesny, wątroba wyczuwalna na około 2–3 cm poniżej łuku żebrowego. Masa ciała wynosiła 37,5 kg, wzrost wyniósł 138 cm, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 19,7 kg/m<sup>2</sup>, stwierdzono cechy otyłości centralnej. W badaniach laboratoryjnych glukoza wynosiła 1,92 mmol/l, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) > 60 ml/min, bilirubina — 0,24 mg/dl, aminotransferaza asparaginianowa (AST, *asparagine transferase*) — 77 j./l, aminotransferaza alaninowa (ALT, *alanine aminotransferase*) — 73 j./l, fosfataza alkaliczna (ALP, *alkaline phosphatase*) — 89 j./l, gamma-glutamylotransferaza (GGTP) — 29 j./l, hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) — 1,58 uU/ml, wolna tyroksyna (fT4, *free thyroxine*) — 12,76 pmol/l, morfologia bez istotnych odchyień, w badaniu ogólnym moczu stwierdzono glikozurię, ślad białka, w dobowej zbiorce moczu białko wynosiło 0,12 g/d., cholesterol całkowity — 213 mg/dl, LDL — 130 mg/dl, TG — 236 mg/dl, HDL — 36 mg/dl.

Przeciwciała anty-GAD poniżej 0,1 jm./ml, przeciwciała przeciwko insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*) — 8,04, przeciwciała przeciw wyspce (ICA, *islet cell antibodies*) były ujemne, przeciwciała przeciwgliadynowe IgA i IgG (AGA, *antigliadin antibodies*) oraz

przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA (tTG, *tissue transglutaminase antibodies*) — w normie. Stężenie hormonu wzrostu wynosiło 19,2 ng/ml (norma: < 8 ng/ml), IGF1 < 25 ng/ml.

Dotychczas zastosowano insulinoterapię w schemacie intensywnym, utrzymując insulinę detemir jako bazę, stopniowo zwiększając dawkę wieczorną do 12 j., dawkę poranną utrzymano w wysokości 6 j., doposażkowo podawano szybko działający analog insuliny 6–8 j. Dodatkowo ze względu na wysoce prawdopodobną komponentę insulinoporności zdecydowano się na rozpoczęcie leczenia metforminą w stopniowo zwiększanej dawce. Nie obserwowano objawów nietolerancji tego leku u pacjentki.

Pacjentkę wypisano do domu z możliwie dobrze wyrównaną glikemią [glikemia od 90 mg/dl (5 mmol/l) do 170 mg/dl (9,44 mmol/l)], z zaleceniem ewentualnej dalszej modyfikacji leczenia w warunkach poradni diabetologicznej.

Zaburzenia metaboliczne pojawiające się u chorych z zespołem Larona w zależności od wieku chorych znacząco zmieniają swój charakter. We wczesnym dzieciństwie typowe są częste hipoglikemie, związane z wysokim stężeniem insuliny oraz zaburzeniem mechanizmów kontrregulujących. Wieloletnie obserwacje poczynione przez rodziców dzieci z ZL spowodowały zainteresowanie zaburzeniami przemiany węglowodanów w tej grupie chorych. Dzieci w godzinach nocnych skarżyły się na silną potrzebę spożywania słodkich napojów, występowały także incydenty silnych potów oraz utraty przytomności z wartościami glikemii 1,67–2,22 mmol/l. W miarę wzrastania w 6.–8. roku życia zaczynają działać mechanizmy odpowiedzi na hipoglikemię, natomiast w okresie dojrzewania, prawdopodobnie na skutek zwiększonego wydzielania hormonów steroidowych (w tym hormonów płciowych oraz glukagonu) dochodzi do pełnego działania mechanizmów kontrregulujących spadek stężenia glukozy w organizmie [1, 7].

Wysokie stężenie GH występujące u tych chorych wiąże się z nasileniem lipolizy, ketogenezy i glukoneogenezy, co w konsekwencji doprowadza do obniżenia wrażliwości na insulinę i narastania insulinoporności. Metabolicznie pacjenci przypominają raczej objawy cukrzycy typu 2, w której podstawowym leczeniem, oprócz diety oraz wysiłku fizycznego, jest metformina.

W badaniach prowadzonych nad tą grupą chorych dowiedziono, że kobiety z zespołem Larona mają wyższe stężenie insuliny w surowicy, co jest spowodowane częstszym występowaniem u nich otyłości centralnej. Z wiekiem, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, stopień otyłości narasta, dlatego możliwe jest narastanie insulinoporności w obu tych grupach [7].

W związku z wprowadzonym do leczenia rhIGF inny jest przebieg zaburzeń węglowodanowych obserwowany u dzieci i młodzieży w trakcie terapii.

Suplementacja IGF1 powoduje zmniejszenie stężenia glukozy (IGF1 wykazuje 10–13-krotnie słabsze działanie hipoglikemizujące od insuliny), zmniejszenie insulinooporności, bez zmian stężenia insuliny. Ma to szczególne znaczenie u małych dzieci z zespołem Laron — należy pamiętać, aby lek był podawany po posiłku w celu uniknięcia hipoglikemii jatrogennej [2].

W grupie chorych na cukrzycę typu 1 prowadzone są badania nad dodaniem do terapii insuliną podskórnego rhIGF — wstępnie dowiedziono, że terapia łączona powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, poprawę kontroli metabolicznej oraz złagodzenie objawów hiperglikemii o brzasku. Również w cukrzycy typu 2 po zastosowaniu rhIGF zaobserwowano poprawę wrażliwości na insulinę oraz zmniejszenie stężenia aterogennych lipidów [4].

U opisanej pacjentki prawdopodobnie nakładają się zaburzenia metaboliczne typowe dla zespołu Laron (otyłość centralna i insulinooporność) oraz cukrzycy typu 1, takie jak całkowity niedobór insuliny przy nieobecności przeciwciał anty-GAD, IAA lub ICA. Dlatego wydaje się, że dodanie do insulinoterapii preparatu metforminy było konieczne do wyrównania metabolicznego. Ponadto chora powinna stosować zalecenia dotyczące przestrzegania prawidłowej

diety, dostosowywania dawek insuliny do spożytych wymienników węglowodanowych oraz regularnego wysiłku fizycznego.

Autorzy podejrzewają, że z powodu braku suplementacji rhIGF, która obniżała stężenie glukozy w trakcie terapii, pełnoobjawowa cukrzyca rozwinęłaby się u tej chorej znacznie wcześniej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 1031–1044.
2. Niedźwiedzka A. Insulinopodobny czynnik wzrostowy 1 (somatomedyna C) i jego białka wiążące 1 i 3 u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2000; 6: 51–58.
3. Laron Z. *Diagnosis of Laron Syndrome*. W: Laron Z., Kopchick J.J. *Laron Syndrome — from man to mouse*. Springer, Berlin 2011; 27–28.
4. Suwała A., Ziara K., Landowska D. Budowa i funkcja insulinopodobnych czynników wzrostowych oraz objawy kliniczne niedoboru IGF1. *Endokrynologia Pediatryczna* 2010; 32: 47–62.
5. Laron Z. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Laron Syndrome. W: Laron Z., Kopchick J.J. *Laron Syndrome — from man to mouse*, Springer, Berlin 2011; 143–147.
6. Latrech H., Simone A., Bertrand J., Souberbielle J.C., Belmejdoub G., Polak M. Postprandial hyperglycemia Corrected by IGF-1 (Increlex) in Laron Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2012; 78: 193–200.
7. Laron Z. Insulin secretion and carbohydrate metabolism in patients with Laron Syndrome: from hypoglycemia to diabetes mellitus. W: Laron Z., Kopchick J.J. *Laron Syndrome — from man to mouse*. Springer, Berlin 2011; 259–272.